



⑪ Numéro de publication : 0 461 986 A1

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : 91401531.8

⑤ Int. Cl.⁵ : C07D 295/03, C07D 295/073,
C07D 295/096,
C07D 295/104, A61K 31/395

⑳ Date de dépôt : 11.06.91

③① Priorité : 14.06.90 FR 9007434

④③ Date de publication de la demande :
18.12.91 Bulletin 91/51

⑥④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur : SANOFI
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

⑦② Inventeur : Lavastre, Serge
L'Hortus 58 A 2, Le Grand Mail
F-34080 Montpellier (FR)

Inventeur : Maignan, Jean-Pierre
3, rue de la Lèze, Pinsaguel
F-31120 Portet/Garonne (FR)

Inventeur : Paul, Raymond
75, rue des Chanterelles
F-34980 Saint Gely du Fesc (FR)

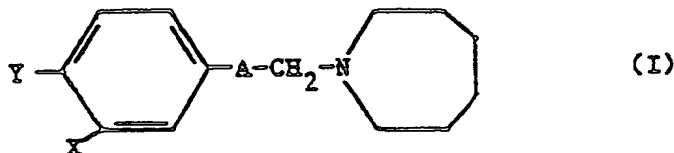
Inventeur : Poncelet, Martine
Le Rey - Vailhaunès
F-34270 St Mathieu de Treviers (FR)

Inventeur : Santucci, Vincent
Le Petit Puech No.4, Route des Sajolles
F-34980 Combaillaux (FR)

⑦④ Mandataire : Gillard, Marie-Louise et al
Cabinet Beau de Loménie 55, Rue
d'Amsterdam
F-75008 Paris (FR)

⑤④ Dérivés d'hexahydroazépines, un procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

⑤⑦ L'invention concerne des dérivés d'hexahydroazépine de formule :



dans laquelle :

— A est un groupe choisi parmi les suivants : -CO-CH₂- ; -CH(OH)-CH₂- ; -CH₂-CH₂- ; -CH=CH- ;
-C≡C- ;

— X représente l'hydrogène ou un halogène ;

— Y est un groupe cyclohexyle ou lorsque X est l'hydrogène, un groupe phényle ;
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

EP 0 461 986 A1

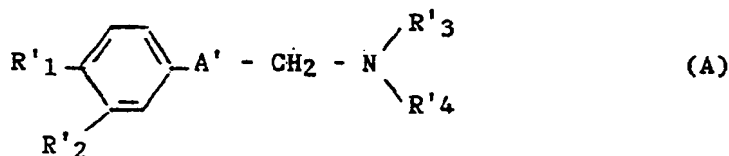
La présente invention concerne des dérivés d'hexahydroazépines se liant spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central, un procédé pour la préparation de ces composés et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques et plus particulièrement en tant qu'antipsychotiques.

Les récepteurs sigma ont été mis en évidence à l'aide de plusieurs ligands. En premier lieu, on peut citer un composé opiacé, le N-allylnormétazocine ou SKF-10047, plus particulièrement le composé chiral (+) SKF-10047 (W.R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, 197, 517-532 ; B.R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1984, 231, 539-544). Un neuroleptique, l'halopéridol, est également un ligand des récepteurs sigma, ainsi que le (+) (hydroxy-3 phényl)-3 propyl-1 pipéridine ou (+) 3-PPP (B.L. Largent et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1984, 81, 4983-4987).

Le brevet US 4709094 décrit des dérivés de la guanidine très actifs comme ligands spécifiques des récepteurs sigma.

La distribution anatomique des récepteurs sigma dans le cerveau a été étudiée par autoradiographie, après marquage de ces récepteurs par un des ligands décrits dans le brevet US ci-dessus, à savoir la di-o-tolylguanidine selon E. Weber et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 8784-8788, ainsi que par les ligands (+) SKF-10047 et (+) 3-PPP selon B.L. Largent et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 238, 739-748. L'étude par autoradiographie a permis d'identifier nettement les récepteurs sigma du cerveau et de les distinguer des autres récepteurs des opiacés, ainsi que ceux de la phencyclidine.

Le brevet FR 2 249 659 décrit des composés de formule:



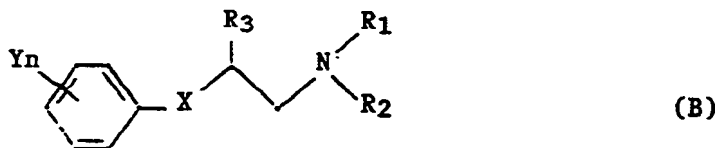
dans laquelle:

- A' représente le groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- R'₁ représente le groupe cyclohexyle ou le groupe phényle ;
- R'₂ représente l'hydrogène ou un halogène ;
- R'₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ ;
- R'₄ représente un groupe alkyle en C₁-C₃ ;

ou R'₃ et R'₄ considérés ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés peuvent former un groupe hétérocyclique.

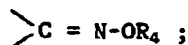
Tous les produits spécifiques décrits dans le document ci-dessus sont de configuration trans lorsque A = CH=CH- et sont décrits comme ayant une activité antidépressive.

Le brevet EP 040 744 décrit des composés de formule:



dans laquelle:

- R₁ et R₂ représentent un groupe alkyle ou constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle ;
- R₃ est l'hydrogène ou un groupe alkyle ;
- X est un groupe céto ou une oxime de formule



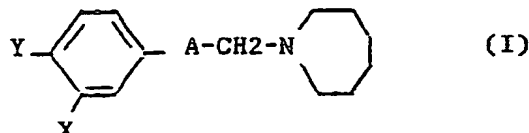
- Y est un groupe alkyle, un halogène, un groupe halogénoalkyle, un groupe alcoxy, un groupe alkylthio,

un groupe cycloalkyle, un groupe halogénoalkylthio ou un groupe cyano ;
 - n est 0, 1, 2 ou 3.

Pour ces composés (B) une activité fongicide est décrite.

Il a été maintenant trouvé une nouvelle série de dérivés de l'hexahydroazépine qui n'ont pas d'activité antidé-
 pressive et qui possèdent des propriétés inattendues et surprenantes d'antipsychotiques se liant sélectivement
 aux récepteurs sigma et dépourvus d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques.

Ainsi, la présente invention se rapporte à de nouvelles hexahydroazépines N-substituées de formule:



dans laquelle:

- A est un groupe choisi parmi les suivants : $-\text{CO}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

- X représente l'hydrogène ou un halogène ;

- Y est un groupe cyclohexyle ou, lorsque X est l'hydrogène, un groupe phényle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Selon l'invention, par atome d'halogène on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
 l'atome de chlore étant le préféré.

Lorsque A représente un groupement vinylique, les composés (I) de configuration cis et trans font partie
 intégrante de l'invention.

Lorsque A représente un groupement hydroxyéthylène, les composés (I) présentent un atome de carbone
 asymétrique. Les racémates ainsi que les isomères optiquement actifs de ces composés font partie intégrante
 de l'invention.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien ceux avec des
 acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés
 de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide
 mandélique ou un acide camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables
 tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthane-
 sulfonate, l'acétate, le benzoate, le citrate, le glutamate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le naphtha-
 lène-2 sulfonate.

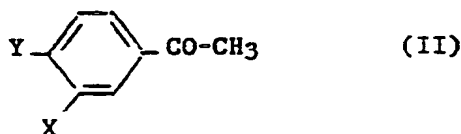
Les composés de formule (I) dans laquelle Y est un groupe cyclohexyle sont préférés.

Le chlorhydrate de cis(hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1 est particu-
 lièrement préféré.

La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés (I), caractérisé
 en ce que :

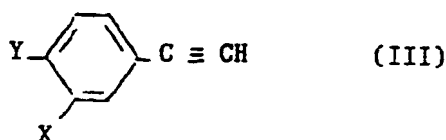
a) on effectue une réaction de condensation avec le formaldéhyde et l'hexahydroazépine,

- soit sur l'acétophénone de formule:



dans laquelle X et Y ont les significations indiquées ci-dessus pour (I), pour obtenir un composé (I) selon
 l'invention dans lequel A représente le groupement $-\text{CO}-\text{CH}_2-$,

- soit sur un dérivé phénylacétylénique de formule:



5

dans laquelle X et Y ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un composé (I) selon l'invention dans lequel A représente le groupement $-C \equiv C-$;

10 b) éventuellement, on fait agir un agent réducteur sur le composé (I) dans lequel A représente un groupement $-CO-CH_2-$ pour préparer le composé (I) selon l'invention dans lequel A représente un groupement $-CHOH-CH_2-$;

c) éventuellement, on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant du composé (I) dans lequel A représente le groupement acétylénique $-C \equiv C-$ pour préparer le composé (I) dans lequel A représente le groupe $-CH = CH-$ sous forme d'un mélange des isomères cis et trans, ou on effectue une hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé vinylnique (I) sous forme cis, ou encore on déshydrate le composé (I) dans lequel A représente un groupement $-CHOH-CH_2-$ pour préparer le composé vinylnique (I) sous forme trans ;

15 d) éventuellement, on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupement $-CH = CH-$ ou un groupement $-C \equiv C-$, pour préparer le composé (I) selon l'invention dans lequel A représente le groupement $-CH_2-CH_2-$;

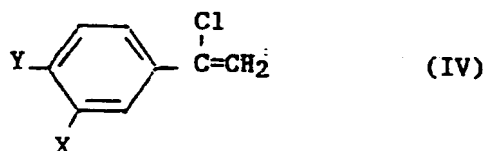
20 e) enfin, si nécessaire, on prépare un sel d'addition d'un composé (I) par addition d'un acide minéral ou organique approprié.

25 Les acétophénone de départ (II) sont connues ou sont préparées selon des méthodes connues telles que celles décrites dans Gazz Chim. Ital. 1949, Tome 79, 453-457 et J. Am. Chem. Soc. 1947, Tome 69, 1651-1652.

Lorsque la condensation de l'étape a) du procédé selon l'invention est effectuée sur l'acétophénone (II), on procède en milieu acide dans un solvant comme par exemple l'éthanol ou le diméthoxyéthane.

On peut notamment obtenir le dérivé phénylacétylénique (III) à partir de l'acétophénone (II) en préparant un dérivé chlorophényléthylénique de formule

30

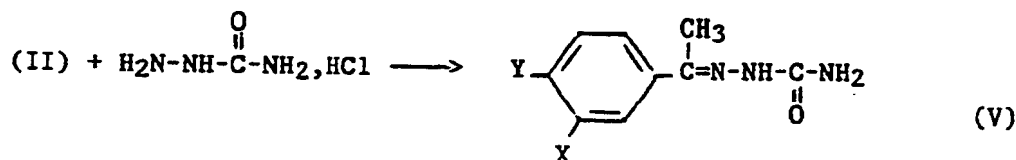


35

40 par action du pentachlorure de phosphore sur l'acétophénone (II) et hydrolyse puis en effectuant une déshydrohalogénéation du composé (IV) en milieu basique.

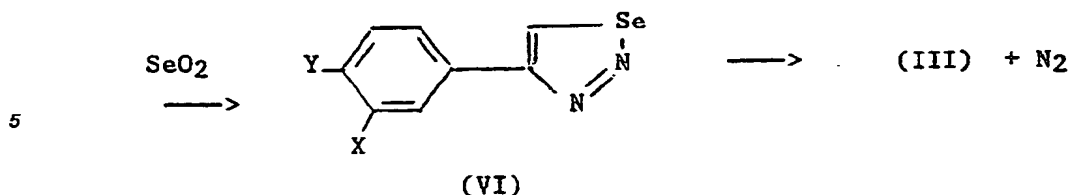
A partir de l'acétophénone (II), on peut également préparer une semicarbazone intermédiaire (V), puis appliquer le mode opératoire décrit par I. LALEZARI et al. (Angew. Chem. Internat. Ed., 1970, 9 (6) 464) en faisant agir l'oxyde de sélénium, à chaud, en milieu acide, puis en décomposant à chaud le sélénodiazole intermédiaire (VI) formé et obtenir ainsi le dérivé phénylacétylénique (III) selon le schéma réactionnel suivant :

45



50

55



10 Lorsque l'étape a) du procédé selon l'invention est effectuée sur le dérivé phénylacétylénique (III), on procède à chaud, dans un solvant inerte tel que le dioxanne ou le diméthoxyéthane ; pour faciliter la réaction de condensation on peut utiliser comme catalyseur un sel métallique tel que le chlorure cuivreux ou le chlorure cuivrique.

15 A l'étape b) du procédé, l'agent réducteur est de préférence un hydrure métallique tel que le borohydrure de sodium par exemple, et la réaction est préférentiellement réalisée dans un solvant alcoolique à une température inférieure à 10°C.

20 A l'étape c) du procédé : 1) l'hydrogénation par l'hydrogène naissant peut être effectuée par action du zinc dans l'acide acétique ; ou 2) lorsque l'on effectue l'hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support tel que le palladium sur sulfate de baryum ou sur carbonate de calcium, ou le nickel de Raney, dans un solvant alcoolique ou contenant une partie d'alcool, on peut opérer en présence de quinoléine pour faciliter la réaction ; l'hydrogénation catalytique ainsi réalisée conduit uniquement à des composés (I) de configuration cis (Catalytic Hydrogenation - R.L. Augustine - New-York : Marcel Dekker, 1965, p 69-71). ou 3) l'agent de déshydratation du composé (I) dans lequel A représente un groupement -CHOH-CH₂- est, par exemple, l'acide p-toluènesulfonique utilisé dans le toluène, à température de reflux du mélange réactionnel.

25 A l'étape d) du procédé, on peut opérer en présence d'un catalyseur, par exemple l'oxyde de platine.

Le produit de formule (I) est isolé, sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques conventionnelles.

30 Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques conventionnelles. Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2-sulfonate.

35 A la fin de la réaction, le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation du dit sel avec une base minérale ou organique telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

40 Les composés (I) selon l'invention et leurs sels, dans les essais de screening biochimiques et pharmacologiques, ont montré leur capacité d'interaction avec les récepteurs sigma. Ces essais ont été réalisés in-vitro sur des membranes de cerveau de rat en utilisant comme ligands, soit la ³H-(+)-3 PPP selon Largent et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 238, 739-740, soit la ³H-DTG selon Weber et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 8784-8788 et in-vivo chez la souris avec le ligand ³H-3 PPP selon B. Kenneth Koe et al., European J. Pharmacol., 1989, 161, 263-266.

45 Les propriétés sur les récepteurs sigma des composés de la présente invention sont très surprenantes parce que les produits décrits dans le brevet FR 2 249 659 ne sont pas actifs sur ces récepteurs, ou leur activité est très modérée.

Ces mêmes composés et leurs sels se sont montrés actifs comme antagoniste dans le test prédictif d'une activité antipsychotique de l'hyperactivité induite chez la souris par la d-amphétamine selon P. Simon et al., La farmacoterapia nella schizofrenia, 1970, 49-66, Milan, Pacioni Mariotti, Pisa Ed.

50 Ces composés ne présentent pas, aussi bien in-vitro qu'in-vivo, d'affinité pour le(s) récepteur(s) dopaminergique(s) dans des essais réalisés selon Fields et al., Brain Research, 1987, 136, 578-584 et Leslie et al., Brain Research, 1987, 253-262.

Les composés selon l'invention s'avèrent donc être, selon ces essais biochimiques et comportementaux, des antipsychotiques potentiels sans impact direct au niveau dopaminergique.

55 Un composé représentatif, le composé de l'exemple 2, ci-après comparé à un antipsychotique connu, montre les propriétés suivantes:

TABLEAU I : Binding in-vitro

5		: CI ₅₀ nM	:	CI ₅₀ nM	:
		: DTG	3-PPP	: TCP	spiro- :
		:	:	:	péridol :
		:-----:-----:-----:			
10	Composé de l'exemple 2	: 10	8	: > 10 000	= 10 000 :
	Halopéridol	: 43	41	: > 10 000	6 :
		:-----:-----:-----:			

15 CI₅₀ = concentration molaire nécessaire pour déplacer 50% du ligand lié spécifiquement ; DTG = di o-tolylguanidine ; 3-PPP = (+) (hydroxy-3 phényl)-3 propyl-1 pipéridine ; TCP = thiénylcyclohexylpipéridine.

De ce tableau, il ressort que le composé de l'exemple 2 a un impact sigma supérieur à et/ou plus sélectif que celui de l'Halopéridol. In vivo, le composé de l'exemple 2 s'est avéré actif chez la souris sur le déplacement du ligand (+)-3PPP, au niveau du cerveau, ainsi que sur l'hyperactivité induite par la d-amphétamine.

20 Les composés selon la présente invention sont donc utiles comme médicaments, notamment pour le traitement des troubles psychotiques.

Les composés de la présente invention sont peu toxiques ; notamment, leur toxicité aiguë est compatible avec leur utilisation comme médicament. Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Les composés de la présente invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les ingrédients actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

35 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

45 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

50 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

55 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif. Avantagusement, les unités de dosage contiennent de 0,5 à 1000 mg de principe actif de formule (I).

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propyne-3

A) Chloro-3 cyclohexyl-4 éthylyl-1 benzène.

On ajoute par petites fractions, en 30 minutes, 129 g de pentachlorure de phosphore à 118,3 g de chloro-3 cyclohexyl-4 acétophénone. En une heure, on chauffe jusqu'à 105°C, on maintient cette température pendant 1 heure et demie, puis à 115°C pendant une nouvelle heure et demie. La gomme formée est extraite à l'éther éthylique, la phase étherée est lavée avec NaOH à 5 %, séchée et concentrée. On obtient 107 g de chloro-3 cyclohexyl-4 α -chlorostyrène. Ce produit est mis en solution dans 450 ml d'éthanol puis chauffé à reflux pendant 24 heures en présence de 94 g de KOH. On concentre la majeure partie de l'alcool que l'on remplace par de l'eau, on extrait à l'éther éthylique, sèche et concentre pour obtenir 72,5 g de produit brut. Après distillation sous pression réduite, on obtient 41,7 g d'un liquide.

Point d'ébullition : 102-104°C sous 4 mm de mercure (=533 Pa).

B) Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propyne-3

On agite, à température ambiante, un mélange de 9,5 g du produit obtenu précédemment selon A) et de 0,18 g de chlorure cuivreux dans 40 ml de diméthoxyéthane. On ajoute alors goutte à goutte à cette solution un mélange de 5,16 g d'hexahydroazépine et 6,28 g de formaldéhyde à 35 % dans l'eau en solution dans 40 ml de diméthoxyéthane et on chauffe ensuite le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure.

Les solvants sont concentrés sous vide, le résidu est repris dans une solution NaOH 5 %, extrait à l'éther, lavé à l'eau avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous vide. Le résidu est repris dans 250 ml d'acétate d'éthyle et l'addition d'éther chlorhydrique permet la préparation du chlorhydrate qui cristallise et est séparé par filtration.

m = 14,8 g

F = 198°C

EXEMPLE 2

Chlorhydrate de cis (hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1

On hydrogène, à pression atmosphérique et à température ambiante, 12,8 g de base libre du composé obtenu précédemment selon l'exemple 1, dans une solution de 100 ml d'acétate d'éthyle et de 5 ml de méthanol, en présence de 0,4 g de Pd à 5 % sur sulfate de baryum.

Le catalyseur est séparé par filtration, le filtrat est concentré sous vide et l'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice, éluant: dichlorométhane/méthanol : 98/2 à 95/5. Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide, le résidu est repris dans 150 ml d'acétate d'éthyle et l'addition d'éther chlorhydrique permet la préparation du chlorhydrate qui est séparé par filtration.

m = 8,8 g

F = 168°C

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 benzoyl)-2 éthane

Un mélange de 50 g de cyclohexyl-4 chloro-3 acétophénone, 37,7 g de chlorhydrate d'hexahydroazépine, 8,5 g de trioxyméthylène et 50 ml d'éthanol est chauffé à reflux pendant 2 heures en présence de 0,85 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange prend en masse à chaud.

On refroidit, filtre et lave le précipité à l'éthanol. Le précipité est recristallisé dans un minimum d'éthanol. Les cristaux incolores obtenus sont lavés à l'éthanol, puis séchés.

m = 42,7 g

F = 208°C

5

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propanol-3

10 A une suspension de 30 g de composé obtenu selon l'exemple 3 dans 250 ml de méthanol on ajoute 20 ml d'hydroxyde de sodium puis on refroidit à une température inférieure à + 5°C. On ajoute ensuite, en maintenant la température, 7,7 g de borohydrure de sodium par petites fractions. Le mélange est rendu homogène par addition de 100 ml de T.H.F. On laisse remonter la température et on agite pendant 12 heures. On ajoute ensuite 700 ml d'eau froide et on extrait le mélange à l'éther. La phase organique est séparée, lavée à l'eau
15 jusqu'à neutralité, séchée et enfin concentrée sous vide. On obtient 26,9 g d'une huile dont 6,9 g sont dissous dans 200 ml d'éther isopropylique. On ajoute une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol jusqu'à obtention d'un pH acide. Le précipité formé est séparé puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient 4,8 g d'un composé incolore.

F = 198-200°C

20

EXEMPLE 5

Chlorhydrate de trans (hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1

25 On chauffe à reflux 20 g de base correspondant au composé obtenu selon l'exemple 4 et 16,3 g de monohydrate de l'acide p.toluène sulfonique, dans 500 ml de toluène, pendant 24 heures dans un appareil muni d'un séparateur d'eau. Le mélange est refroidi et on ajoute un mélange de 10 ml d'hydroxyde de sodium dans 300 ml d'eau. La phase organique est séparée, tandis que la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées puis concentrées. On obtient 18,2 g d'une huile qui est reprise dans
30 l'éther isopropylique et acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Le chlorhydrate précipité est filtré, lavé et enfin recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient 10,7 g d'un composé incolore.

F = 216°C

EXEMPLE 6

35

Chlorhydrate de (hexahydroazépine-1-yl)-1 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-3 propane :

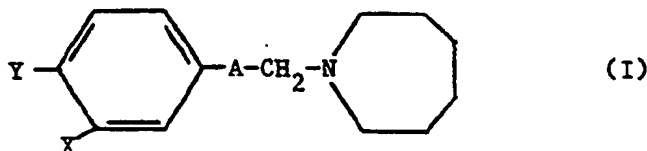
Une solution de 5 g du composé obtenu selon l'exemple 5 est hydrogénée sous pression ordinaire en présence de 250 mg de palladium sur charbon (5 %). Le volume théorique (304 ml) d'hydrogène est absorbé en
40 1/2 heure environ. On filtre alors le catalyseur et on concentre la solution à sec. Le résidu recristallisé dans l'acétonitrile fournit 3,2 g d'un composé incolore.

F = 196-197°C

45 Revendications

1. Dérivés d'hexahydroazépine de formule:

50



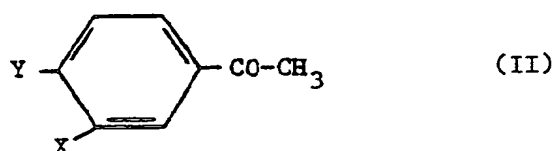
55

dans laquelle:

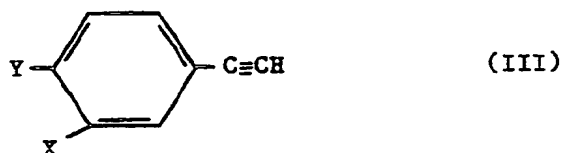
- A est un groupe choisi parmi les suivants: -CO-CH₂-; -CH(OH)-CH₂-; -CH₂-CH₂-; -CH=CH-; -C≡C-;
- X représente l'hydrogène ou un halogène ;

– Y est un groupe cyclohexyle ou lorsque X est l'hydrogène, un groupe phényle ;
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

2. Sels d'addition pharmaceutiquement acceptables d'un composé selon la revendication 1.
3. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe cyclohexyle.
4. Chlorhydrate de cis(hexahydroazépine-1-yl)-3 (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-1 propène-1.
5. Procédé de préparation d'un dérivé d'hexahydroazépine selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle A est choisi parmi les groupes $-\text{CO}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$ trans ; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, caractérisé en ce que :
 - a) on effectue une réaction de condensation avec le formaldéhyde et l'hexahydroazépine sur l'acétophénone de formule :



- dans laquelle X et Y ont les significations indiquées à la revendication 1, pour obtenir un dérivé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe $-\text{CO}-\text{CH}_2-$;
- b) éventuellement, on fait réagir un agent réducteur sur le composé de formule (I) ainsi obtenu pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$;
 - c) éventuellement, on déshydrate ledit composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans) ;
 - d) éventuellement, on effectue une hydrogénation du composé vinylique ainsi obtenu pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 - e) enfin, si nécessaire, on prépare un sel d'addition d'un composé de formule (I) par addition d'un acide minéral ou organique approprié.
6. Procédé de préparation d'un dérivé d'hexahydroazépine selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle A est choisi parmi les groupes $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, caractérisé en ce que :
 - a) on effectue une réaction de condensation avec le formaldéhyde et l'hexahydroazépine sur un dérivé phénylacétylénique de formule :



- dans laquelle X et Y ont les significations indiquées à la revendication 1 pour obtenir un dérivé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
- b) éventuellement, on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant du composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ pour préparer le composé de formule (I) dans laquelle A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ sous forme d'un mélange des isomères cis et trans, ou on effectue une hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé vinylique de formule (I) sous forme cis,
 - c) éventuellement, on effectue une hydrogénation du composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou un groupe $-\text{C}\equiv\text{C}-$, pour préparer le composé (I) dans lequel A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 - d) enfin, si nécessaire, on prépare un sel d'addition d'un composé de formule (I) par addition d'un acide minéral ou organique approprié.

7. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à un excipient pharmaceutique.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, contenant de 0,5 à 1000 mg de principe actif de formule (I), par unité de dosage.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 1531

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CL5)
X	EP-A-0 193 875 (HOECHST) * Exemples 68,85,89,91,92; revendications *	1-3,5	C 07 D 295/03 C 07 D 295/073 C 07 D 295/096 C 07 D 295/104 A 61 K 31/395
D,X	US-A-4 104 383 (KRAUSZ) * En entier, surtout revendication 1 *	1-9	
D,X	EP-A-0 040 744 (BAYER) * Revendications 1,2 *	1-3,5	
A	EP-A-0 163 537 (TOKYO TANABE CO., LTD) * Exemples 49,52; revendications *	1-9	
A	DE-A-1 545 561 (A.C.R.A.F.) * Revendications *	1-9	
A	US-A-2 881 165 (JANSSEN) * Exemples 4-8,10 *	1-9	
D,A	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 81, août 1984, pages 4983-4987; B.L. LARGENT et al.: "Psychotomimetic opiate receptors labeled and visualized with (+)-[3H]3-(3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl) piperidine" * En entier *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5) C 07 D 295/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 18-09-1991	Examinateur HELPS I.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 (03.87) (P0302)

